

<基調講演記録>

**脂質栄養：脂質と認知症**  
—日本脂質栄養学会第16回大会モリス博士基調講演の記録—

講演：Martha Clare Morris  
Rush University Medical Center, IL, USA

解説：栗野 貴子<sup>1)</sup>、橋本 道男<sup>2)</sup>、植木 彰<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 島根大学生物資源科学部農業生産学科

〒690-8504 松江市西川津町1060

TEL:0852-32-6594, FAX:0852-32-6537 E-mail:awano@life.shimane-u.ac.jp

<sup>2)</sup> 島根大学医学部医学科生理学講座環境生理学

<sup>3)</sup> 自治医科大学付属さいたま医療センター神経内科

キーワード：アルツハイマー病、食餌脂質組成、n-3 脂肪酸摂取量、魚、  
ドコサヘキサエン酸

代表著者：栗野貴子

〒690-8504 松江市西川津町1060

TEL:0852-32-6594, FAX:0852-32-6537 E-mail:awano@life.shimane-u.ac.jp

**Lipid Nutrition: Lipids and Dementia**  
- Keynote speech by Dr. Morris at 16th congress of Japan Society  
for Lipid Nutrition-

Martha Clare Morris  
Rush University Medical Center, IL, USA

Overviewed and translated by Takako Awano<sup>1)</sup>, Michio Hashimoto<sup>2)</sup>,  
and Akira Ueki<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Agriculture, Faculty of Life and Environmental Science,  
Shimane University, 1060 Nishikawatsu-cho, Matsue 690-8504, Japan

<sup>2)</sup> Department of Environmental Physiology, Shimane University  
Faculty of Medicine, Izumo, Shimane 693-8501, Japan

<sup>3)</sup> Department of Neurology, Jichi Medical School, Saitama Medical Center,  
1-847 Amanuma-cho, Saitama 330-8503, Japan

## Summary

A growing body of evidence from animal and human studies links dietary fat composition, blood lipids, and cholesterol to the development of dementia.

Cholesterol is central to the process of Alzheimer's disease. The primary genetic risk factor for late onset Alzheimer's disease is the apolipoprotein E (APOE)- $\epsilon$ 4 allele. Apolipoprotein E is involved in cholesterol transport. The composition of dietary fats affects levels of blood cholesterol and other circulating lipids.

Of the different types of dietary fats, saturated and trans fats increase blood LDL-cholesterol. Blood cholesterol level and a hypercholesterolemic diet have been associated with cognitive decline, Alzheimer's disease and brain neuropathology. Recent studies in animal models and in humans suggest that the deleterious effects of these hypercholesterolemic diets on the brain may be far worse in the presence of dietary copper. The n-3 class of polyunsaturated fat (PUFA) obtained from marine and plant sources has been associated with slower rate of cognitive decline and lower risk of developing Alzheimer's disease. The n-3 PUFA, docosahexaenoic acid (DHA) has been targeted as particularly important for brain function, and is the primary lipid in the most metabolically active areas of the brain. Several randomized clinical trials are currently underway to test the effects of n-3 fatty acid supplementation on cognitive decline and the development of Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer's disease, dietary fat composition, n-3 fatty acids intake, fish, docosahexaenoic acid

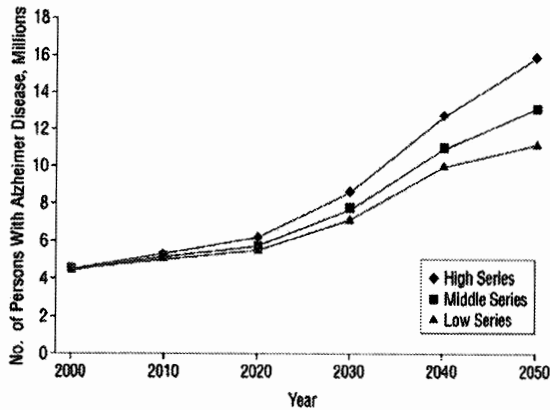
### 1. 研究の背景：アルツハイマー病と食事栄養

アルツハイマー病は、記憶機能や認知機能が徐々に低下する疾患である。よく知られた病理所見としては、脳内で特徴的な神経病理学的変化（アミロイド $\beta$ タンパク質の蓄積による老人斑の形成、神経原線維変化、さらにはニューロンやそのシナプスの消失、等）が認められることである。そのアルツハイマー病の患者数は、加齢とともに指数関数的に増加し、とりわけ、85歳以上の罹患率が急激に増加する。たとえばアメリカ合衆国では、現在のアルツハイマー病の患者数は約1000万人であるが、2050年には1600万人に達することが予測されている（図1<sup>1)</sup>。しかしながら、現在、適切な治療法はなく、効果的な対症療法もほとんど確立されていないのが現状である。

最近になり、遅発性アルツハイマー病発症の危険因子としては、年齢、教育歴、アポリポ蛋白E遺伝子 $\epsilon$ 4 (APOE- $\epsilon$ 4) であることが明らかとなり、さらには可能性として高い危険因子として種々の要因が報告されている（図2）。最近の疫学調査や研

究成果などから、アルツハイマー病の進行や加齢に伴う認知機能の低下に対して、摂取する脂質の種類や組成、ならびに魚、とりわけ魚油の主成分であるn-3系脂肪酸が重要な影響因子であるエビデンスが増えつつあるので、今回の講演では、「脂質と認知症」について解説を行った。

Prevalence of Alzheimer's Disease in U.S.



Hebert LE, et al. *Arch Neurol* 2003;60:1119-1122.

図1 アメリカ合衆国における人口増加予測に対応したアルツハイマー病患者数の予測

High Series : 最大  
 Middle Series : 中間  
 Low Series : 最小

Risk Factors for Late Onset Alzheimer's Disease

Established	Possible
Age	CVD risk factors
Education	Dietary Factors
APOE-ε 4	Exercise
	Obesity
	Head Injury
	Anti-inflammatory agents
	Cholesterol/Statins
	Cognitive Activities
	Depression, neuroticism

図2 遅発性アルツハイマー病の危険因子

APOE-ε 4 : アポリポ蛋白E遺伝子ε 4  
 CVD : Cardiovascular disease

## 2. Chicago Health and Aging Project (シカゴ健康・加齢プロジェクト: CHAP)

Rush大学があるシカゴでは、Chicago Health and Aging Project (CHAP) と呼ばれている大規模な疫学調査研究が進行している (図3)。このプロジェクトは1993年から開始され、当初は65歳以上の在宅高齢者6,158人を対象にした半定量的な食物摂取頻度調査が行われた。この調査は、対象となる登録者の各家庭に訪問して行うところの、いわゆる対面式聞き取り調査である。その後、3年ごとに同様の調査を行い (現在は対象者数が10,000人に達している)、認知機能正常者から1,200人程度を無作為に抽出し、アルツハイマー病の臨床的評価を行っている。この調査データを集計・解析し、摂取した食物由来の脂質栄養と認知機能との関連性について検討した。

### CHAP: Chicago Health and Aging Project

- Door-to-door census
- Home interviews:  
6,158 persons 65+ yrs  
(79% of all eligible residents)
- Successive Cohorts and expansion of study community to 9,000+
- Validated Food Frequency Questionnaire
- Clinical Evaluations for AD on stratified random samples

### Map of Chicago

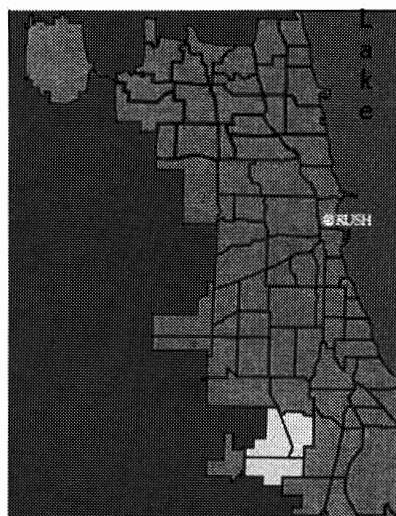


図3 Chicago Health and Aging Project (シカゴ健康・加齢プロジェクト: CHAP) の概要

AD: アルツハイマー病

## 3. 食餌性脂肪と認知機能

認知機能は摂取する脂肪の種類や組成の違いにより影響を受けることが動物実験や疫学調査から明らかにされている。動物を使った実験では、摂取した脂質中の飽和脂肪酸に対する不飽和脂肪酸の割合が高いと、LDL-コレステロールが減少し、HDL-コレステロールが増加することが知られている。また、ウサギによる実験では、食餌性高コレステロール血症はアミロイドβタンパク質の脳内への沈着

を増加させ<sup>2), 3), 4)</sup>、さらには不飽和脂肪酸に富む飼料を摂取したラットでは飽和脂肪酸が多い飼料を摂取したラットに比べて記憶・学習機能が優れている<sup>5)</sup>、という結果も報告されている。これらの研究成果から、コレステロールや摂取する脂肪の種類により、認知機能は影響を受けることが推察される。疫学調査結果から、コレステロール生合成系で中心的な役割を果たすHMG-CoA還元酵素の阻害剤であるスタチンはアルツハイマー病発症のリスクを軽減し、逆に中年期で血中コレステロールの高い人ほど老年期でのアルツハイマー病になる確率が高くなる、と報告されている。たとえば、Notkola<sup>6)</sup>らは、血清コレステロール値が6.5mmol/L以上のヒトのアルツハイマー病罹患率のオッズ比は3.1であること、Kivipeto<sup>7)</sup>らは、アルツハイマー病患者のうち中年期での血清コレステロール値が251mg/dL以上だったヒトはそれ以下のヒトに比べてオッズ比が2.8に上昇する、と報告している。また、「食事性脂質とアルツハイマー病／認知症」に関する最初の大規模な疫学調査結果としてよく知られているロッテルダム調査（2000年に発表、2年間の追跡調査）によると、総脂肪や飽和脂肪酸を多く摂取するヒトは認知症発症の危険性が増大する（総脂肪の相対リスクは2.4、飽和脂肪酸の相対リスクは1.9である）と報告されているが<sup>8)</sup>、その後、2002年に発表された6年間の追跡結果では、脂質摂取量の増加と認知症の増加とは関連性がないことが報告されている<sup>9)</sup>。一方、アメリカ合衆国ニューヨーク州で行なわれたアルツハイマー病に関する疫学調査<sup>10)</sup>では、APOE-ε4保有者では総カロリー摂取量と総脂肪摂取量が最も多いグループのハザード比は最も低いグループに比べて、2.3を示すことが報告され、APOE-ε4非保有者ではこのような関係は認められなかった。

### (1) CHAPデータの多面的解析－脂肪摂取量と認知機能

先に述べたCHAPの疫学調査から、次のようなことが明らかとなった。図4は飽和脂肪摂取量と認知機能スコアとの関係を表したものである。対象者の認知機能スコアは、調査開始から年数が経つにつれ、飽和脂肪摂取量が最も多いグループ（摂取量が5分位で最上位）は、最も少ないグループ（摂取量が5分位で最下位）と比べて認知度スコアが有意に低下した。また、野菜由来の脂質摂取量が5分位で最上位のグループは、最下位のグループと比べ、加齢に伴う認知機能スコアの低下が低く保たれていた（図5）。

次に、摂取する脂質の種類と認知機能やアルツハイマー病発症との関連性が検討され、トランス型脂肪酸摂取量が多いほど、加齢に伴う認知機能の低下が速く進むことが明らかされた（表1）。また、摂取する脂肪酸の違いによりアルツハイマー病の相対リスクは影響を受け、飽和脂肪酸、トランス型脂肪酸の摂取量が多くなるにつれて相対リスクは上昇し、反対に、多価不飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸の摂取量が増えるにつれて相対リスクは低下することが明らかとなった。こ

これらの結果から、飽和脂肪酸に対する多価不飽和脂肪酸の摂取量比が高くなるにつれ、アルツハイマー病の相対リスクが減少することが示唆された。

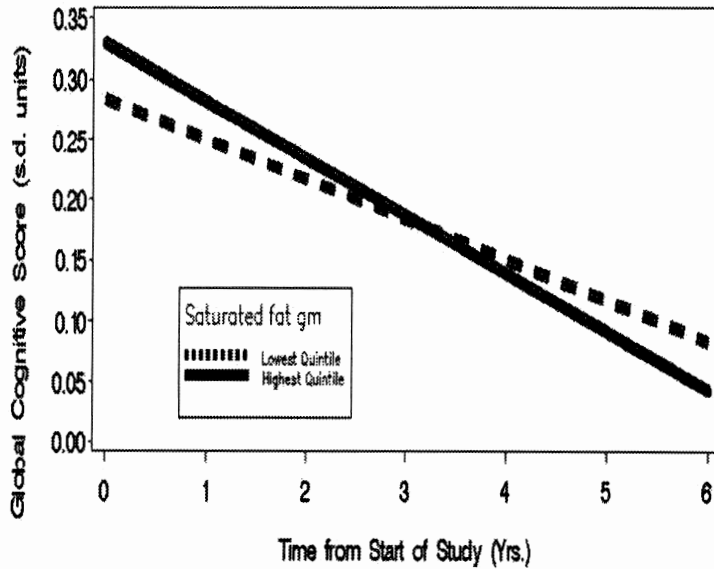


図4 調査開始から6年間に於ける摂取飽和脂肪の多寡と認知機能との相関

Lowest Quintile : 飽和脂肪摂取量が5分位の最下位  
 Highest Quintile : 飽和脂肪摂取量が5分位の最上位

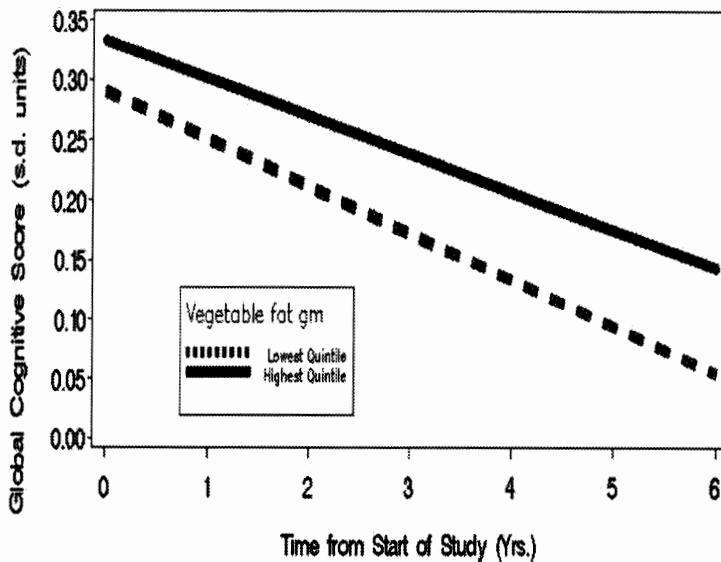


図5 調査開始から6年間に於ける野菜由来摂取脂肪の多寡と認知機能との相関

Lowest Quintile : 野菜由来脂肪摂取量が5分位の最下位  
 Highest Quintile : 野菜由来脂肪摂取量が5分位の最上位

表1 脂質摂取量の五分位数とアルツハイマー病危険因子の相対リスク

## Relative Risks of AD by Quintile of Fat Intake\*

Quintile	Saturated	Trans	Poly	Mono
1	1.0	1.0	1.0	1.0
2	1.8	2.4*	0.8	0.6
3	1.1	2.9*	0.9	0.3
4	1.4	1.8	0.6	0.2*
5	2.2*	2.5*	0.3*	0.2

\* Adjusted for age, sex, race, education, APOE4

AD: アルツハイマー病

## (2) CHAPデータの多面的解析—銅と食品中脂質との相互作用

Sparksらは、高コレステロール血症を発症させる飼育飼料と微量の銅(0.12mg/飲水1L)とを与えたウサギでは、アミロイドβタンパク質が蓄積し、学習機能に障害が生じることを報告した<sup>11)</sup>。このことから、銅を多く摂取すると、高脂肪食による学習能力の低下速度をさらに加速することが推察されるので、CHAPデータ解析によりこの可能性を検討した。高脂肪摂取群を「一日の総摂取量のうち飽和脂肪摂取量が多いほうから20%以内の順位にあり(21g以上/日)、かつトランス型脂肪酸摂取量が多いほうから60%以内の順位にある(3g以上/日)人」と定義し、CHAP調査対象者を再分類すると604人(16.2%に相当)が該当した。この人たちを高飽和脂肪・トランス型脂肪酸食摂取群とし、それ以外を非摂取群として、両群の人を銅摂取量により五分位数で分類し、認知機能低下率との関連性を解析した。その結果、非摂取群では銅の摂取量による認知機能低下は認められなかった。しかし、高飽和脂肪・トランス型脂肪酸食摂取群では、銅の摂取量が5分位で最上位のグループ(中央値2.75mg/日)は、最下位のグループ(中央値0.88mg/日)に比べて認知機能の低下率が有意に増大した(表2)。同様に、銅とコレステロール摂取量と認知機能低下率との関連性を検討すると、血中コレステロールが高くかつ銅の摂取量の多い人は加齢に伴う認知機能の低下率が増大した。また、食品や食物からの銅摂取だけでなく、サプリメントとして銅を摂取する場合でも、表2で示された結果と同様の傾向が示され、高飽和脂肪・トラン

ス型脂肪酸食摂取群では非摂取群と比べて、サプリメントとして銅を1.5mg/日以上摂取する群では認知機能が有意に低下することが明らかにされた。これらの結果から、飽和脂肪酸とトランス型脂肪酸をより多く摂取する人が銅を多く摂取すると、加齢に伴う認知機能の低下速度がより加速される事が示唆された。

表2 脂肪と銅を多く摂取することによる認知機能低下

### Cognitive Decline with High Fat and High Total Copper

		QUINTILE				
		1	2	3	4	5
Copper Intake		0.88	1.05	1.18	1.38	2.75
Median mg/d						
High Saturated/Trans Fat Diet						
Yes	Referent	-0.24	0.79	-2.95	-6.14***	
No	Referent	0.62	0.36	0.91	0.43	

#### 4.n-3系脂肪酸と脳

n-3系脂肪酸である  $\alpha$ -リノレン酸 (C18:3) はアマニ油や菜種油等に多く含まれ、食品としては、小麦胚芽や母乳、大豆、クルミなどに多く含まれる。 $\alpha$ -リノレン酸は体内でエイコサペンタエン酸 (EPA, C20:5n-3) やドコサヘキサエン酸 (DHA, C22:6n-3) に代謝され、これらn-3系脂肪酸は魚や海産物に多く含まれている。脂質は脳の乾燥重量の50%から60%をしめ、様々な機能を担い、とくにDHAは大脳皮質に多く含まれ、神経細胞のシナプトゾームやミトコンドリアに局在して存在する。その機能としては、神経細胞膜の構造と機能維持、とくに神経伝達や膜流動性、さらにはイオンチャンネル、受容体、ATPaseへの修飾作用などがよく知られている (図6)。

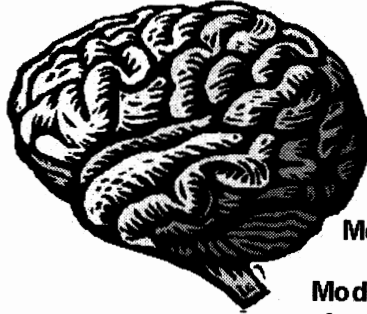
脳内DHA量は加齢に伴い低下するが、食事によりDHAを摂取すると脳内DHA量は増加する。DHA量の増加は、神経の成長を促進させ、シナプスの膜流動性や抗酸化酵素の活性を上昇させ、さらにはアミロイドタンパク質の除去作用を担うトランスサイレチンの転写を促進させる。また、細胞膜脂質の酸化を防ぎ、虚血によりひきおこされるニューロンの損傷を防御し、脳内での炎症を押さえ、さらにはアミロイド  $\beta$  タンパク質の脳内への蓄積を抑制することが知られている。動



## Fish: Brain Food

50% to 60% Lipid

**DHA**  
cerebral cortex  
synaptosomes  
mitochondria



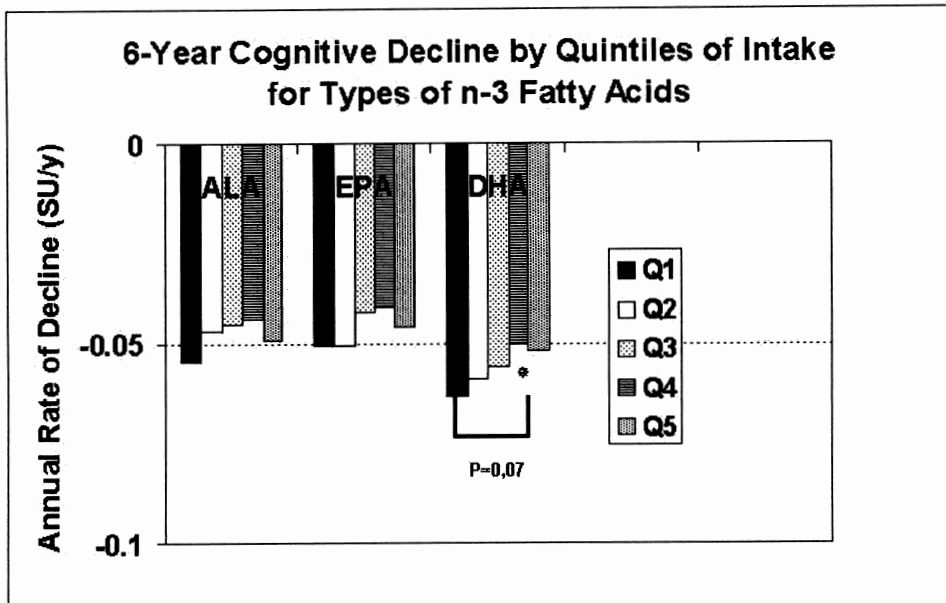
**Function**  
Structural and functional  
maintenance of  
neuronal membranes  
**Neurotransmission**  
**Membrane fluidity**  
**Modulation of ion  
channels, receptors,  
ATPase**

図6 魚は脳の食べ物：DHAの脳での局在性と作用する機能

物実験では、食餌性DHAは、脳のDHAレベルを増加させ、ラットの空間認知機能を向上させ、さらにはアミロイド $\beta$ タンパク質誘発性空間認知機能障害ラットの認知機能障害を予防・改善する事が報告されている<sup>12)</sup>。また、アルツハイマー病発症モデルマウスを用いた実験では、DHAを投与しないマウスでは投与したマウスに比べて、シナプスが90%以上消失し、記憶機能が劣ることが報告されている<sup>13)</sup>。

これらの報告をふまえて、魚やn-3系脂肪酸の摂取と認知機能との関連性についてCHAPデータの解析を行った。6年間にわたる追跡調査（対象者3,718人）では、1週間のうちほとんど魚を食べない人は1匹以上食べる人と比べて加齢に伴う認知スコアの低下率が12%増加することが明らかとなった。さらに、n-3系脂肪酸の種類と認知機能の低下率との関係性を調べたところ、摂取量の違いによる影響が最も大きかったのはDHAであり、DHAを多く食べるヒトは少ないヒトに較べて、加齢に伴う認知機能の低下はより抑えられる事が明らかとなった（図7）。

さらに、魚の摂取回数とアルツハイマー病の発症との関連性について、CHAP調査から得られた4年間の追跡調査データを解析した。魚の摂取頻度から調査対照者を0回/月、1~3回/月、1回/週、2回以上/週の4分割に分類し、0回/月の相対リスクを1.0とした場合、1~3回/月では相対リスクは0.6となるが有意差は認められなかったが、1回/週、2回以上/週の場合ではそれぞれの相対リスクは、0.4、0.4と有意に低下し、魚の摂取回数の増加はアルツハイマー病の発症を抑えることが



\* adjusted for age, sex, race, education, energy intake

図7 6年間に於ける認知機能低下率に及ぼすn-3系脂肪酸の種類と摂取量との関係

ALA：アラキドン酸、EPA：エイコサペンタエン酸、DHA：ドコサヘキサエン酸  
Q1～Q5は摂取量の五分位数を示す。 Q1<Q5

示唆された<sup>14)</sup>。さらに、n-3系脂肪酸摂取量の違いとアルツハイマー病発症との関連性について解析すると、総n-3系脂肪酸、DHAおよびEPAいずれの場合でも、摂取量の増加に伴い、相対リスクは低下し、特にDHAを多く摂取する場合は発症率の低下が顕著であった(表3)。これらの結果から、高齢者が1週間に1回以上の魚を摂取すると認知機能の低下を軽減し、具体的には1週間に1回以上魚を摂取すると発症のリスクを60%軽減し、さらにDHAの場合ではアルツハイマー病の発症のリスクを70%軽減する事が明らかとなった。

CHAP調査以外に、魚摂取量とアルツハイマー病との関連性を報告している疫学調査としては、Rotterdam Study<sup>9),15)</sup>、PAQUID Study<sup>16)</sup>、Cardiovascular Health Study, Framingham Study<sup>17)</sup>、Zutphen Study<sup>18),19)</sup>、EVA<sup>20)</sup>等がよく知られている。いずれも、魚摂取量の増加はアルツハイマー病の発症を遅らせる事を示唆したコホート研究成果報告である。本邦での報告は未だ発表されていないが、平成13年度から17年度にかけて「認知症の予防・治療と食事栄養」に関する研究班(統括班長:植木 彰)が組織されコホート研究が継続しているので、その成果が待たれる。

表3 n-3系脂肪酸摂取量の五分位数とアルツハイマー病発症の相対リスク

**Relative Risks of Alzheimer's Disease by Quintile  
of n-3 Fatty Acid Intake n=815**

<b>Quintile</b>	<b>Total n-3</b>	<b>DHA</b>	<b>EPA</b>
<b>1</b>	<b>1.0</b>	<b>1.0</b>	<b>1.0</b>
<b>2</b>	<b>1.2</b>	<b>0.8</b>	<b>1.0</b>
<b>3</b>	<b>0.6</b>	<b>0.4*</b>	<b>1.1</b>
<b>4</b>	<b>0.7</b>	<b>0.2*</b>	<b>0.5</b>
<b>5</b>	<b>0.4*</b>	<b>0.3*</b>	<b>0.9</b>

Adjusted for age, sex, race, apoE-4, education, time of observation

**参考文献**

- 1) Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA and Evans DA. Arch. Neurol., 60: 1119-1122, 2003.
- 2) Sparks DL, Scheff SW, Hunsaker III JC, Liu H, Landers T and Gross DR. Exp. Neurol., 126: 88-94, 1994.
- 3) Sparks DL, Liu H, Gross DR and Scheff SW. Neurosci. Lett., 187: 142-144, 1995.
- 4) Sparks DL, Kuo YM, Roher A, Martin T and Lukas RJ. Ann. N. Y. Acad. Sci., 903: 335-344, 2000.
- 5) Greenwood CE and Winocur G. Behav. Neurosci., 110: 451-459, 1996.
- 6) Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, Tuomilehto J and Nissinen A. Neuroepidemiology, 17: 14-20, 1998.
- 7) Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Iivonen S, Mannermaa A, Tuomilehto J, Nissinen A and Soininen H. Ann. Intern. Med., 137: 149-155, 2002.
- 8) Kalmijn S. J. Nutr. Health Aging, 4: 202-207, 2000.
- 9) Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, Van Swieten JC, Hofman A, Witteman JCM and Breteler MMB. Neurology, 59: 1915-1921, 2002.
- 10) Luchsinger JA, Tang MX, Shea S and Mayeux R. Arch. Neurol., 59: 1258-1263, 2002.

- 11) Sparks DL and Schreurs BG. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 100: 11065-11069, 2003.
- 12) Hashimoto M, Tanabe Y, Fujii Y, Kikuta T, Shibata H and Shido O. *J. Nutr.*, 135: 549-555, 2005.
- 13) Calon F, Lim GP, Yang F, Morihara T, Teter B, Ubeda O, Rostaing P, Triller A, Salem N Jr, Ashe KH, Frautschy SA, Cole GM. *Neuron*, 43: 633-645, 2004.
- 14) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N, Schneider J. *Arch. Neurol.*, 60: 940-946, 2003.
- 15) Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A and Breteler MM. *Ann. Neurol.*, 42: 776-782, 1997.
- 16) Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Pérès K, Dartigues JF and Renaud S. *BMJ*, 325: 932-933, 2002.
- 17) Shaefer EJ, Bongard V, Beisei AS, et al. *Arch Neurol.*, 63: 1545-1550, 2006
- 18) Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. *Am. J. Epidemiol.*, 145: 33-41, 1997.
- 19) van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S and Kromhout D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 85: 1142-1147, 2007.
- 20) Heude B, Ducimetière P and Berr C. *Am. J. Clin. Nutr.*, 77: 803-808, 2003.